Aus der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses
München-Schwabing.

Experimentelle Untersuchungen

über die Konzentration von Alkohol in Blut und Liquor bei intravenöser Injektion mit besonderer Berücksichtigung des Permeabilitätsproblems.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Braun.

München 1938.

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Prof. Dr. Vonkennel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Experimentelle Untersuchungen über die Konzentration von Alkohol in Blut und Liquor bei intravenöser Injektion mit besonderer Berücksichtigung des Permeabilitätsproblems der Meningen.

Wenn wir uns mit der Literatur des Liquors beschäftigen, so finden wir, daß die Meinungen bezüglich der Art seiner Entstehung, auch des Entstehungsortes sehr weit auseinanderweichen. Selbst die Frage der Rückresorption ist noch völlig unklar. Folgen wir der heute am meisten vertretenen Ansicht, so müssen wir die Plexus chorioidei als den normalen Ort der Entstehung des Liquors annehmen. Der Art der Entstehung der Zerebrospinalflüssigkeit wird von den verschiedenen Theorien, von welchen ich die Sekretions-, die Transsudationstheorie, die Dialyse- und Ultrafiltrationstheorie nennen möchte, keine voll gerecht, da sie alle die vitalen Faktoren zu sehr vernachlässigen.

Es soll nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, sich mit den einzelnen Theorien auseinanderzusetzen, sondern es soll nur gezeigt werden, daß die Blutliquorschranke unter besonderen Verhältnissen ihre Permeabilität ändert. Es wird heute der Plexus chorioideus als der Sitz der normalen Permeabilität angesehen; doch wird auch, wie Prof. Dr. Kafka in seinem Buch „Die Zerebrospinalflüssigkeit" schreibt, unter besonderen Verhältnissen, wobei auch die starke Konzentration eines Stoffes angeführt ist, die Möglichkeit zugegeben, daß auch andere Teile der Meningen für diesen Stoff permeabel werden können.

Bevor wir auf die Erscheinungen des Körpers und der Blutliquorschranke, verursacht durch hohe Alkoholdosen, eingehen, ist es notwendig, den Gang unserer Untersuchungen kurz zu skizzieren. Um unser Material gut verwerten zu können, mußten wir immer von der nämlichen Versuchsanordnung ausgehen. Bei Beginn des Versuchs wurde bei den Patienten der Suboccipitalstich gemacht und die Hohlnadel blieb eine Stunde liegen. Nach Einführung der Punktionsnadel nahmen wir Liquor und aus der Fingerbeere Blut für unsere Nüchternwerte ab. Jetzt injizierten wir 40 ccm 33% Alkohol in die Armvene und nahmen dann in Abständen von einigen Minuten Blut und Liquor ab. Die Abnahmen kamen nun auf 2—3 Stunden in den Thermostaten und wurden nach Ablauf dieser Zeit nach der von Widmark angegebenen Methode auf Alkohol untersucht.

Wenn wir eine kreisende Blutmenge von 3—4 Ltr. annehmen, so würden 40 ccm 33% Alkohol eine Konzentration desselben zwischen 270 und 350 mg% verursachen. Eine so hohe Alkoholkonzentration ist aber die Ursache eines schweren Rauschzustandes, wie wir ihn auch tatsächlich bei der Mehrzahl der Patienten feststellen konnten. Dieser Zustand hielt ungefähr ¼ Stunde an, um dann langsam abzuflauen. Die Untersuchung des Blutes 2 Minuten nach der Injektion überraschte uns aber sehr. Wir erwarteten den klinischen

Erscheinungen nach noch hohe Konzentrationen und konnten bei 18 untersuchten Fällen nur noch Werte zwischen 45 und 90 mg% feststellen. Der Körper duldet also eine so hohe Konzentration eines Stoffes nicht, in seinem Bestreben die Zusammensetzung des Blutes konstant zu erhalten. Wir stehen nun vor der Frage, wohin gelangt der Alkohol so schnell. 80% der injizierten Menge sind nach 5 Minuten verschwunden. Daß dieser ganze Alkohol schon verbrannt ist, ist nicht anzunehmen, wenn wir auch wissen, daß Alkohol schnell und ohne Fermente zu CO_2 und H_2O verbrannt wird. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß Alkohol im Gewebe gespeichert werden kann. Dazu möchte ich auf die Versuche von Prof. Tomescu und Dimolescu verweisen, die bei alkoholisierten Tieren den Alkoholgehalt der einzelnen Organe feststellten und dabei die größte Konzentration im Blut und Gehirn fanden, die um fast 50% höher waren als die der anderen Organe. Das Blut spielt nur die Rolle des Transporteurs, ausgenommen die geringen Mengen, die von den Blutkörperchen absorbiert werden. Wir haben somit im Gehirn ein Organ, das Alkohol speichert und können uns so die klinischen Erscheinungen des Rausches erklären.

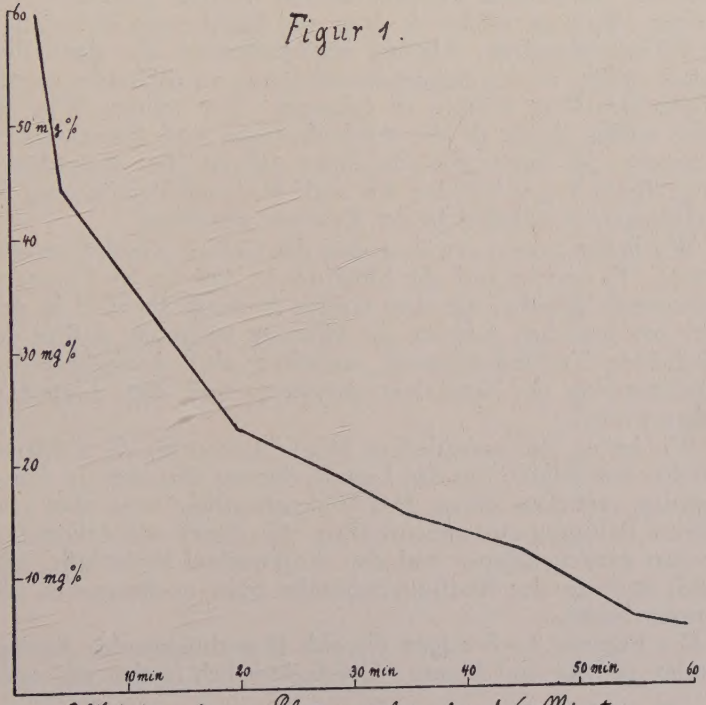
Da schon während der Injektion der Rauschzustand entsteht, können wir mit Sicherheit sagen, daß dem Alkohol auf dem Wege zu den Gehirnzentren keine Hindernisse im Wege stehen. Prof. Dr. Kafka sagt in seinem Buche, „Die Zerebrospinalflüssigkeit", daß es ein ungelöstes Problem darstellt, ob der Stoffaustausch über den Liquor zum Zentralnervensystem führt oder ob direkt vom Blut. Lina Stern und ihre Mitarbeiter, Hauptmann und andere Forscher nehmen an, daß alle Stoffe, bevor sie zum Zentralnervensystem gelangen, vorher im Liquor gelöst sein müssen. Diese Behauptung steht aber in gänzlichem Widerspruch zu dem, was wir gefunden haben. Wir konnten nämlich zur Zeit stärksten Rausches, also unmittelbar nach der Alkoholinjektion, nur Spuren von Alkohol im Liquor nachweisen. Wir können also mit Bestimmtheit sagen, Alkohol nimmt nicht den Weg über den Liquor zum Gehirn.

Die Verweildauer von Alkohol im Blut zeigt Kurve der Figur 1, die aus den Mittelwerten der 18 untersuchten Fälle gezeichnet ist. Aus ihr sehen wir, daß nach einer Stunde bis auf Spuren aller Alkohol aus dem Blute entfernt ist. Wenn in der Literatur die Verweildauer von Alkohol im Blute auf 10 Stunden und mehr angegeben wird, so ist das wahrscheinlich auf eine Nachlieferung aus dem Verdauungstraktus zurückzuführen.

Wir wollen uns nun dem Alkohol im Liquor zuwenden. Wir nahmen, wie bereits erwähnt, in Abständen von einigen Minuten aus der subcerebellaren Zysterne Liquor ab. Zu unserer Überraschung fanden wir nach 2 und 5 Minuten nur geringe Mengen Al-

kohol im Liquor, die dann aber rapid anstiegen und zwischen 25 und 35 Minuten konnten wir Konzentration finden, die denen im Blut nicht weit nachstanden. Sie bewegten sich zwischen 35 und 77 mg%. Wir stehen vor der Frage: Wie können wir so hohe Alkoholwerte im Liquor bekommen zu einer Zeit, in der im Blute bereits abnehmende Mengen vorzufinden sind? Es muß einen Ort geben, mag er das Gehirn sein oder die Meningen bezw. die Blutliquorschranke mit den Plexus, der den Alkohol zurückhält, um ihn dann später in den Liquor abzugeben. Es hat den Anschein, als ob die Schranke den Alkohol bis zu einer gewissen Konzentration absorbiert, von der ab sie ihn nicht mehr zurückzuhalten vermag. Wir kennen diese Fähigkeit von permeablen und semipermeablen Membranen und es liegt kein Grund vor, der uns nicht diese Erfahrung auch auf die lebende Zellmembran zu übertragen gestatten würde.

Figur 1.



Alkoholspiegel im Blut zwischen 2 und 60 Minuten nach Injektion von 40 ccm Alkohol.
(Die Kurve stellt die Mittelwerte aus 18 Belastungen dar.)

Der Übergang von Alkohol in den Liquor Cerebrospinalis erfolgt schneller in der Suboccipitalgegend als in der Lumbalgegend, wie Mehrtens und Neumann in einer experimentellen Arbeit nachgewiesen haben. In dieser Arbeit wird gerade dieses Phänomen mit der Permeabilität der Meningen in Zusammenhang gebracht. Den Alkoholübergang allein auf die Plexus zu beschränken, kann bei den hohen Alkoholwerten kaum in Frage kommen. Wir müssen uns hier schon eine Permeabilität der gesamten Meningen vorstellen.

Der Zirkulationsweg des Liquors wird von verschiedenen Forschern als von dem Subarachnoidalraum zu den Ventrikeln ziehend angenommen. Verfolgen wir nun den Weg, den Alkohol vom Blut in den Liquor nimmt, wenn wir eine Permeabilität der Meningen für Alkohol annehmen. Der Alkohol würde durch das Endothel der Gefäße in den Virchow-Robin oder Interpialen Raum diffundieren. Von hier aus müßte er wieder durch eine Membran in den Subarachnoidalraum gelangen. Wir hätten also 2 Membranen, von denen die äußere wie alle Gefäßmembranen reagieren würde; Alkohol hätte durch die erweiterten Endothelspalten leichten Durchtritt. An der zweiten Membran müßte es dann zur Speicherung kommen, bis sie die Fähigkeit verliert, Alkohol zurückzuhalten, der dann die Möglichkeit erhält, in den Subarachnoidalraum zu diffundieren oder auf osmotischem Weg dorthin zu gelangen. Der weitere Weg zur Zysterne müßte durch all die Ausbuchtungen und kommunizierenden Kammern des Subarachnoidalraums führen. Bei Betrachtung der Länge dieses Weges könnten wir auch die lange Verzögerung bis zum Erscheinen von Alkohol in der Zysterne verstehen.

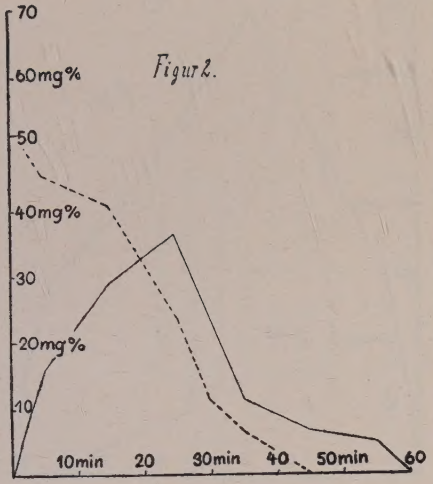
Wir haben bereits erwähnt, daß das Gehirn Alkohol zu speichern vermag. Es besteht auch die Möglichkeit, daß der im Liquor so spät erscheinende Alkohol aus dem Gehirn kommt. Es wird in der Literatur von manchen Autoren die Meinung vertreten, daß in den Gefäßscheiden Verbindungswege zwischen den Lymphgefäßen der Ganglienzellen des Zentralnervensystems und dem Liquor zu erblicken sind.

Wir haben also verschiedene Möglichkeiten für die Erklärung des Eintritts von Alkohol in den Liquor, die uns alle auch die lange Verzögerung verstehen lassen. Das Wahrscheinliche wird aber sein, daß mehrere Faktoren zusammenwirken. Ein Stoff wie Alkohol, der an sich den ganzen Körper und den Stoffwechsel beeinflußt, wird natürlich auch an der Blutliquorschranke nicht vorübergehen ohne sie zu beeinflussen.

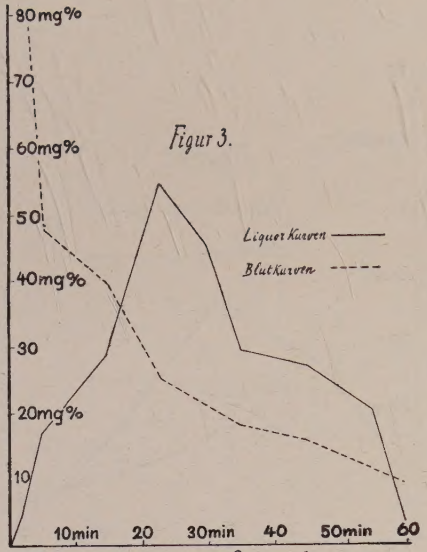
Die Figuren 2—7 zeigen die sich überschneidenden Kurven von Alkohol in Blut und Liquor. Durchschnittlich finden wir nach

2'	5'	15'	25'	30'	35'	45'	55'	60 Minuten
8,6	16,6	32,8	52,0	49,8	29,5	25,4	13,1	4,1 mg%

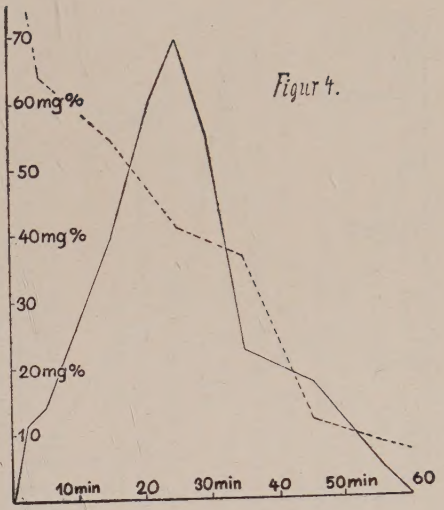
Alkohol im Liquor.



Figur 2.

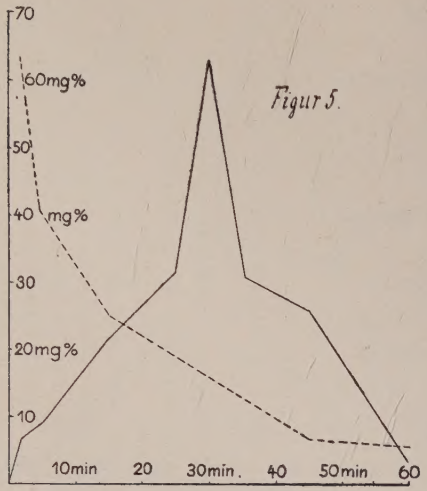


Figur 3.

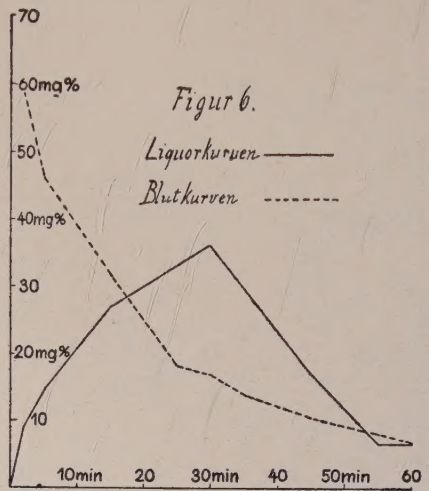


Figur 4.

Figur 2-4: Alkoholspiegel in Blut und Liquor nach Injektion von 40ccm 33% Alkohol.



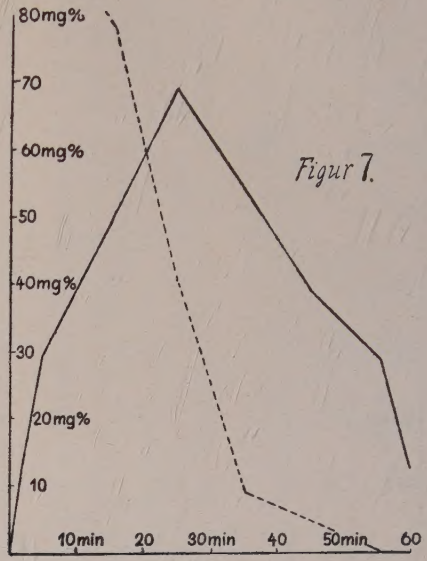
Figur 5.



Figur 6.

Liquorkurven ——

Blutkurven - - - - - -



Figur 7.

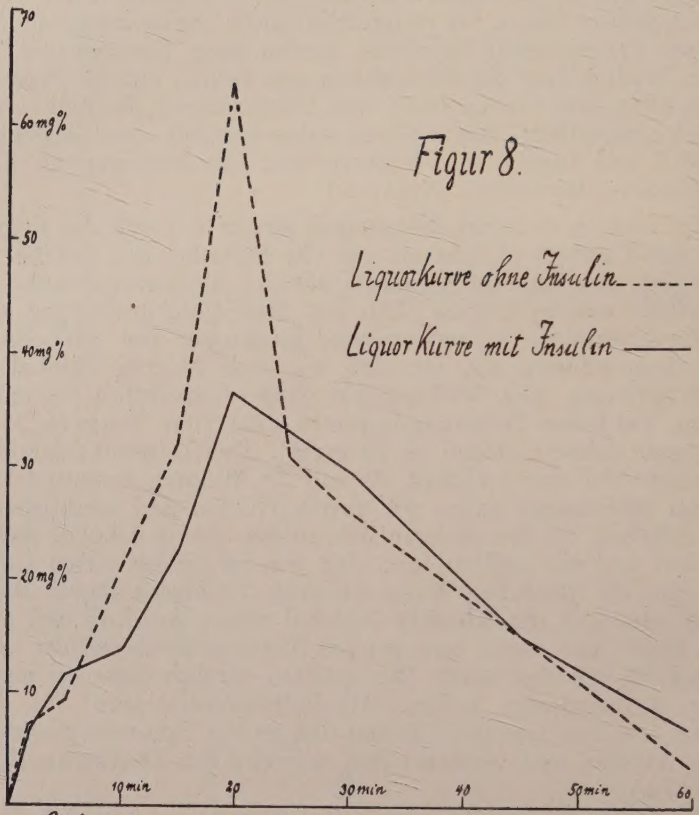
Alkoholspiegel in Blut und Liquor nach Injektion von 40ccm 33% Alkohol.

Die Erscheinung, daß die Blutliquorschranke durch Alkohol permeabler wird, glaubten Gautier und Bordeau benutzen zu können, um 5-wertiges Arsen in den Liquor zu bringen. Ihre Versuche hatten aber keinen Erfolg. Trotzdem also die Schranke Alkohol in großen Mengen durchläßt, verliert sie doch nicht ihre auswählende Funktion.

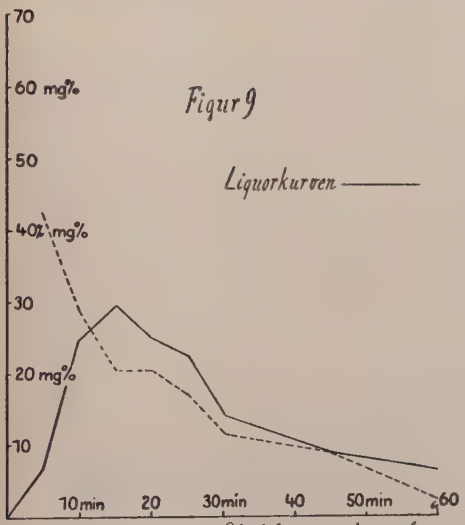
Da wir nun die starke Permeabilität der Schranke für Alkohol kennen gelernt haben, ist es natürlich nicht uninteressant zu wissen, ob diese Permeabilität beeinflußt werden kann. Petersen und Müller haben Studien über die Einwirkung von Insulin auf die Permeabilität gemacht und fanden dabei eine Herabsetzung der Zell- und Endothelpermeabilität. Wir machten daher ebenfalls eine Belastung mit Alkohol und Insulin und konnten eine Herabsetzung der Liquoralkoholwerte feststellen. (Kurve 8.)

Bei unseren weiteren Belastungen gingen wir von der Erfahrung aus, daß Calcium abdichtend auf das Endothel der Gefäße wirkt. Es müßte also auch die Permeabilität der Blutliquorschranke damit beeinflußt werden können. Um nun diese Calciumwirkung auf die Blutliquorschranke zu untersuchen, gingen wir von der nämlichen Versuchsanordnung aus, nur daß wir noch 20 ccm Thiokal intravenös spritzten. Die Wirkung war ganz offensichtlich in sämtlichen Fällen. Bei keiner Belastung bekamen wir höhere Werte als 35 mg% im Liquor (ohne Calcium — 75 mg%). Der Zeitpunkt der Höchstkonzentration war zwischen 20 und 25 Minuten festzustellen. Bei einigen Belastungen gaben wir zuerst Thiokal und anschließend sofort Alkohol, bei den anderen Belastungen zuerst Alkohol und dann Thiokal und wir stellten fest, daß wir bei beiden Arten Calciumbelastung die nämlichen Werte erhielten. Es scheint danach also doch so zu sein, daß die Schranke Alkohol zuerst speichert und zurückhält, dann aber, wenn eine gewisse Konzentration erreicht ist, permeabel für Alkohol wird. Wir müßten nämlich sonst bei nachträglicher Calciumgabe höhere Alkoholkonzentrationen im Liquor finden. So aber erreicht Calcium den an der Schranke zurückgehaltenen Alkohol und verwehrt ihm teilweise den Durchtritt. (Figuren 9 mit 14.)

Die klinischen Erscheinungen der Belastungen mit Alkohol und Thiokal waren sehr interessant. Richtiger Rausch war bei den Fällen, wo zuerst Thiokal gegeben wurde, gar nicht festzustellen und auch bei den anderen Fällen waren die Erscheinungen bedeutend geringer. Dies steht vollkommen in Einklang mit den Alkoholbefunden. Ebenso wie die Gefäße der Meningen abgedichtet wurden, wurden natürlich auch die Gehirngefäße undurchlässiger.



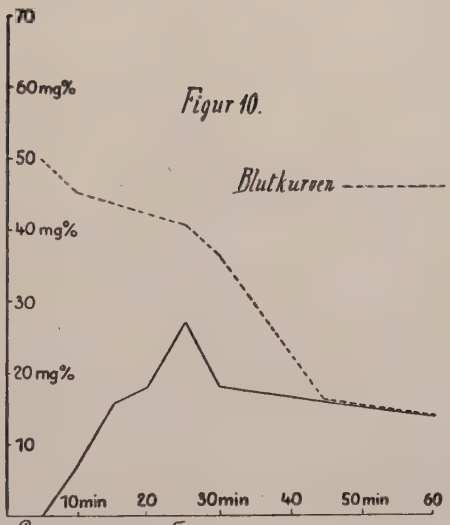
Alkoholspiegel im Liquor bei intravenöser Injektion von 40 cm 33% Alkohol und seine Änderung durch gleichzeitige Injektion von 20 E Insulin.



Figur 9

Liquorkurven ———

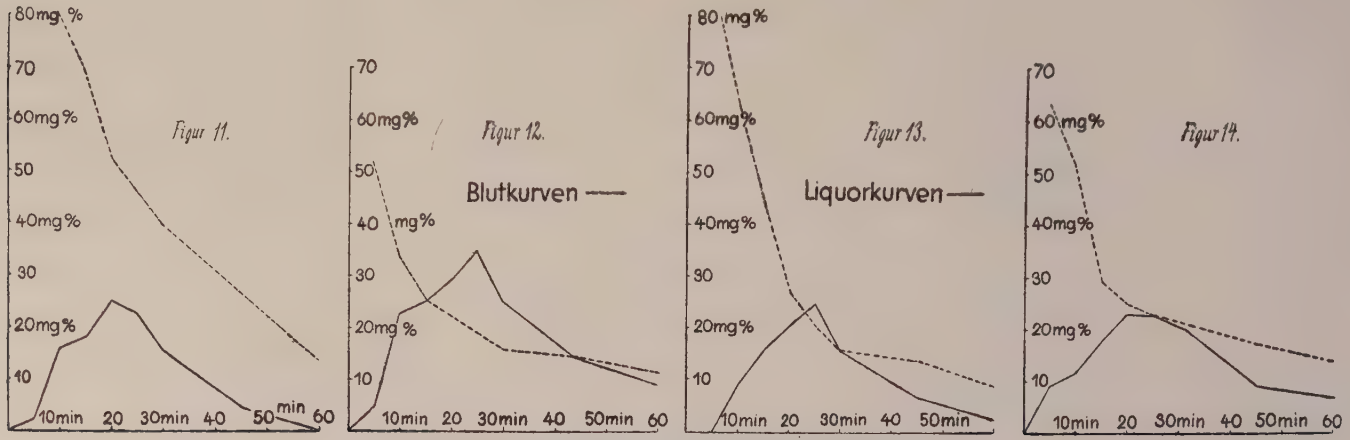
Alkoholwerte im Liquor bei und anschließend



Figur 10.

Blutkurven ----------

Belastung mit 20 ccm Thiokal 40 ccm 33% Alkohol.



Alkoholwerte im Liquor bei Belastung mit 40ccm Alkohol und anschliessend 20ccm Thiokal

Wir können nun zusammenfassend sagen, daß die Blutliquorschranke für diesen Stoff permeabel wird, daß sie aber trotzdem nicht ihre auswählende Funktion verliert. Wir sehen daraus, daß die Schranke die Fähigkeit besitzt zu filtern und dabei nur für molekular gelöste Stoffe durchgängig ist.

Es ist mir zum Schluß eine vornehme und angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Vonkennel für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturangabe:

Viktor Kafka:
„Die Zerebrospinalflüssigkeit".

Prof. Dr. P. Tomescu und Dr. A. Dimolescu:
„Experimentelle Untersuchungen über die Konzentration und Ausscheidung des Alkohols im Blut und in der Zerebrospinalflüssigkeit." Zeitschrift für exper. Medizin 99.

Touraine, A. J. Gautier u. Bordeau:
„Alkohol und meningeale Permeabilität gegen Arsen." Dermat. Wochenschrift 1937.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Braun, wurde am 22. Januar 1912 in München geboren als Sohn des Oberstudienrats Hubert Braun und seiner Ehefrau Anna, geb. Greineder. Ich besuchte das Ludwigs, Max- und Wittelsbacher Gymnasium zu München, an welch letzterem ich 1932 auch das Reifezeugnis erwarb. Im Sommersemester 1932 begann ich mein Universitätsstudium an der Maximilians-Universität München. Im Sommer 1934 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Am 15. Dezember 1937 beendete ich, ebenfalls in München, mein medizinisches Staatsexamen.

PILGER
DRUCK